

**UNIVERSIDAD ABIERTA
INTERAMERICANA**



SEDE REGIONAL ROSARIO

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA

Trabajo Final

**“Cáncer Colorrectal y Atención Primaria
de la Salud”**

Autor: Paulo Marcelo Beltrame

Tutor: Prof. Dr. Pedro Ruiz

Rosario, diciembre de 2003

RESUMEN:

Antecedentes: el cáncer colorrectal es una patología de alta prevalencia e incidencia en nuestro medio y con una patogenia multifactorial, de ahí la necesidad de su constante estudio e investigación.

Lugar de realización: Servicio de Cirugía General de Sanatorio Americano y Clínica Quirúrgica Digestiva y Proctológica, Rosario, Argentina.

Objetivo: trazar un perfil epidemiológico y evolutivo de esta enfermedad en la población atendida en este servicio, comparando variables analizadas con datos existentes en la bibliografía sobre el tema, generando con esto información actualizada y tratando de alertar a los profesionales de atención primaria para un tema de tamaño magnitud.

Diseño: estudio observacional retrospectivo descriptivo.

Población: 53 pacientes tratados entre 1998 y 2003.

Materiales y métodos: se analizaran 53 historias clínicas de pacientes con cáncer colorrectal donde se extrajeran datos tales como edad, tiempo tomado por el paciente desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico, síntoma/signo que motiva la consulta, localización del tumor, clasificación anatómo patológica, estadio de acuerdo a la clasificación de Astler y Coller (Dukes modificada), nivel plasmático de antígeno cárcinoembrionario (CEA), existencia o no de tumores sincrónicos y/o metástasis a distancia y el tratamiento aplicado.

Resultados: edad promedio de la población: 61,69 años, mas de 50% de los sujetos por encima de 50 años; promedio del tiempo tomado entre la aparición de síntomas y la

consulta: 4,95 meses; motivo de consulta predominante: proctorragia, seguido de cambios en el hábito intestinal; presentación predominante de tumores en recto, luego en colon descendente; la mayoría de los tumores encontrados presentaron estadio B2 y células semidiferenciadas; niveles de CEA entre 0,5ng/ml y 29ng/ml, promedio 5,15ng/ml; 02 pacientes con tumores sincrónicos; 10 pacientes con metástasis, siendo 05 hepáticas y las demás en otras localizaciones; tratamiento predominante: quirúrgico solo, seguido de neoadyuvancia mas quirúrgico.

Conclusiones: el CCR es una patología que debe ser investigada tempranamente, desde el inicio de los primeros síntomas y debe ser tomada en cuenta por el médico de atención primaria.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer colorrectal (CCR) es una patología que presenta una variada tasa de incidencia, de acuerdo a distintas regiones geográficas. En los países de hábitos occidentales y mas alto nivel socioeconómico podemos registrar índices mas altos, como en Estados Unidos, Australia y Nueva Zelanda, Seguidos por Europa Occidental, luego Europa Oriental y los índices mas bajos los podemos encontrar en África y Asia.(1)

Cuanto a América Latina, también podemos apreciar tal variación, siendo el Ecuador el país de menor índice con 2,7 muertes/100.000 habitantes y el país de mas alta tasa es Uruguay con 18 muertes/100.000 habitantes.(1)

En Argentina el CCR se ubica en primer lugar entre los cánceres de tubo digestivo. (3)

Un estudio realizado en Brasil y publicado en el año 1999, ubica el CACR en sexto

lugar en incidencia de tumores malignos, en ambos sexos y en quinto lugar en tasa de mortalidad, precedido por tumores malignos de estómago, pulmón, mama y cuello de útero. (4)

En la patogenia del CCR podemos identificar varios factores, a saber:

-Factores dietéticos: se ha visto que la dieta es uno de los factores importantes en la patogenia de esta enfermedad. Las dietas occidentalizadas a base de carnes rojas y grasas y pobres en fibras vegetales, muestran una relación directa con la incidencia de la enfermedad. Ya los países con más bajo consumo de calorías provenientes de esos alimentos presentan un menor número de casos. Otro hecho que se puede mencionar como evidencia es el caso de inmigrantes de regiones africanas o asiáticas, las cuales se caracterizan por una baja incidencia, hacia países occidentales y la correspondiente adopción por partes de estas personas de una dieta local. En esta situación la incidencia de CCR en esta población llega a niveles locales en el término de dos generaciones. También en regiones orientales que adoptan un cambio cultural hacia las costumbres occidentales, experimentan un sensible aumento en el número de casos.

-Factores moleculares: se han descriptos mecanismos moleculares involucrados en la tumorigénesis. Algunos son: alteración en el codón 12 del K-ras protooncogen, encontrado en el 50% de los adenocarcinomas (1); pérdida de ADN (alelos) en el lugar de un gen supresor de tumores, como el gen de la poliposis adenomatosa del colon, localizado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21); pérdida de alelos en el lugar del gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 18q; pérdida de alelos en el cromosoma 17p, que se asocia con mutaciones en el gen supresor de tumores p53. (2)

-Factores hereditarios: en un 5 a 7% de los casos de CCR existen síndromes hereditarios como la adenomatosis colónica familiar y el Síndrome de Linch I y II que están directamente relacionados con su aparición. Sin embargo la gran mayoría de tumores aparecen en personas que no padecen ninguno de estos síndromes. Sin embargo, la existencia de CCR en familiares de primer grado, aumenta la posibilidad de que una persona desarrolle este tipo de tumor. (1) La susceptibilidad genética sumada a los factores ambientales (fundamentalmente dietéticos), parecen ser indispensables para el desarrollo de adenomas y cáncer.

-Otros factores: La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son dos patologías que conllevan un potencial neoplásico importante, aunque en la primera este potencial es mayor. Pacientes que hayan recibido tratamientos radiantes en la región abdominal o pélvica también tienen su riesgo aumentado. La edad es otro factor importante ya que el riesgo aumenta para cualquier persona con el avance de los años. El hecho de haber padecido un CCR previo también aumenta la posibilidad de desarrollar un nuevo carcinoma. En realidad, estos últimos, son los pacientes con más alto riesgo, pues pueden tener un tumor sincrónico no detectado en el momento del tratamiento o hacer una recidiva.

La anatomía patológica de estos tumores describe un 95% de adenocarcinomas y el 5% restante de otros tipos como linfomas, sarcomas, tumores carcinoideos, carcinoma escamoso y adenoescamoso.

De los adenocarcinomas el 80% son bien o moderadamente diferenciados y el 20% son poco o indiferenciados. Presentando estos últimos un peor pronóstico.

Marcadores tumorales: se toma frecuentemente el CEA, un antígeno oncofetal, localizado en la superficie de la membrana celular y normalmente encontrado en tejidos del aparato digestivo e intestinal embrionario como marcador del proceso tumoral. Su nivel sérico puede variar de acuerdo con el estadio y diferenciación del tumor, volviendo a niveles normales después de una resección quirúrgica exitosa. También se lo utiliza como indicador de mal pronóstico si el nivel sérico encontrado es mayor a 10ng/ml. Comúnmente se toma como parámetro un valor de 3-5ng/ml como valor normal. (2-5)

Metástasis y tumores sincrónicos: La amplia bibliografía y estudios sobre el tema muestran que la localización más frecuente de metástasis a distancia es el hígado, seguido por pulmón y menos frecuentes en otras localizaciones como vías urinarias y otros órganos. La frecuencia de tumores sincrónicos está descrita como en un 5% de los casos y aumenta si está asociada a los síndromes de adenomatosis colónica familiar y síndrome de Lynch.

MATERIALES Y MÉTODOS:

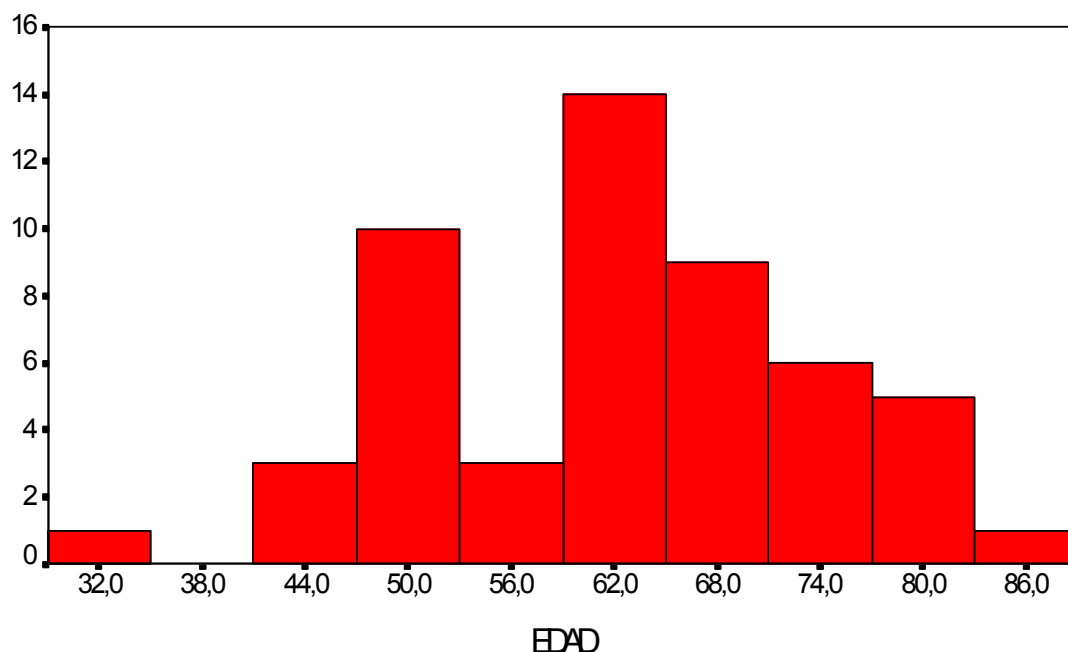
Se evaluaron 53 pacientes a través de sus respectivas historias clínicas, desde el año 1998, hasta el año 2003, todos con tumores malignos colorrectales. Se tomaron como datos para análisis la edad, el tiempo tomado por el paciente desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico, signosintomatología que motiva la consulta, localización del tumor, clasificación anatomopatológica, estadio de acuerdo a la clasificación de Astler y Collier (Dukes modificada), nivel plasmático del antígeno carcinoembrionario

(CEA), existencia o no de tumores sincrónicos y/o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico y el tratamiento aplicado.

Las variables obtenidas fueron evaluadas a través del Test de Kuskai-Wallis, Test de la U de Mann-Whitney, Test Exacto de Fisher y se utilizó un nivel de significación del 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Gráfico 1: *Distribución de la edad de los pacientes estudiados (en años)*



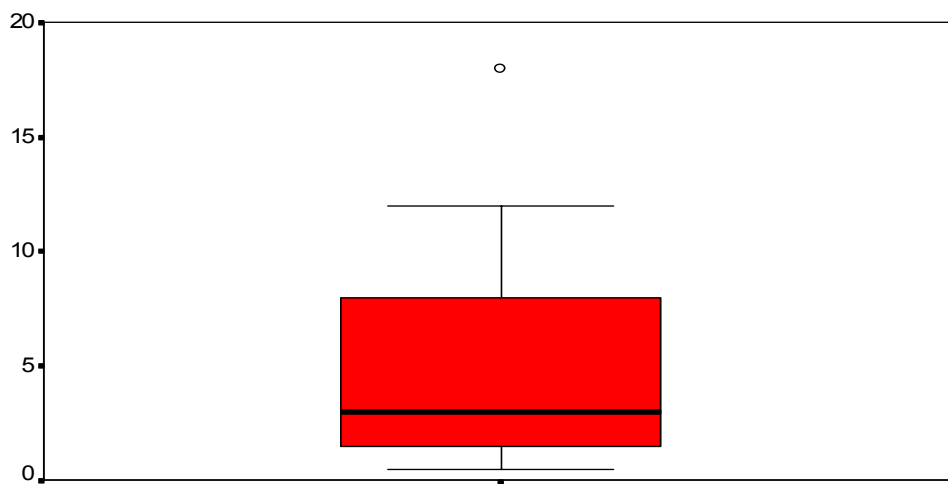
A partir de este gráfico se observa que la edad de los pacientes estudiados parece ser levemente simétrica. Sin embargo, se observa un intervalo sin observaciones, ya que existe la presencia de un valor extremo correspondiente a los 29 años.

Tabla 1: *Medidas resumen de la edad de los pacientes (en años)*

Edad (en años)				
Media	Mediana	Desvío estándar	Mínimo	Máximo
61,69	62	11,68	29	87

La edad de los pacientes estudiados se encuentra entre los 29 y 87 años. La edad media es de 61.69 años con un desvío estándar de 11.68 años. El 50% de los pacientes estudiados tienen entre 62 y 87 años de edad.

Gráfico 2: Distribución del tiempo transcurrido desde el comienzo del síntoma hasta el diagnóstico. (en meses)



A partir de este gráfico se observa que la distribución de tiempo transcurrido desde el comienzo del síntoma hasta la primera consulta presenta una asimetría por derecha. Se observa la presencia de un valor extremo correspondiente a 18 meses.

Tabla 2: Medidas resumen del tiempo transcurrido desde el comienzo del síntoma hasta el diagnóstico

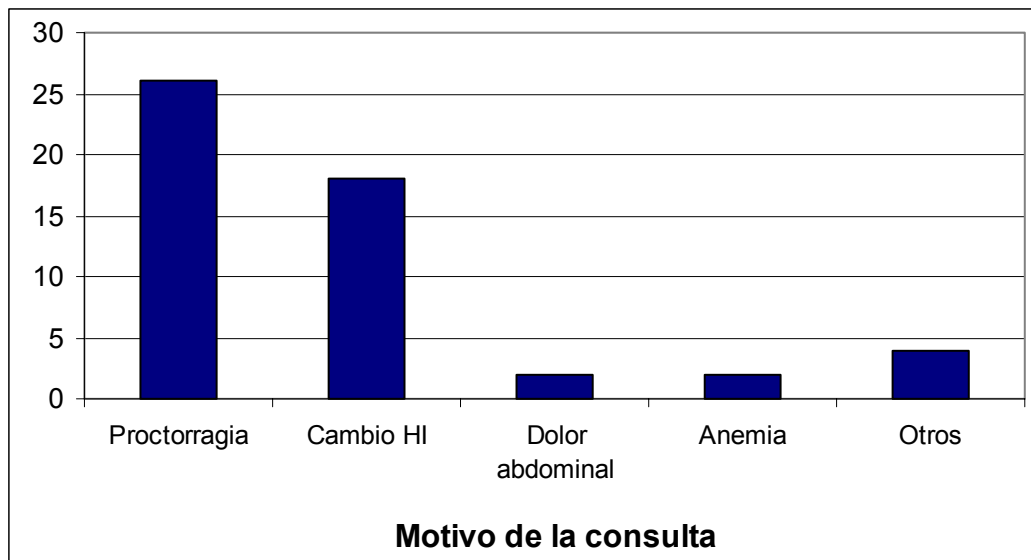
Tiempo transcurrido (en meses)				
Media	Mediana	Desvío estándar	Mínimo	Máximo
4.95	3	4.54	0.5	18

El tiempo transcurrido desde el comienzo del síntoma hasta el diagnóstico varía entre medio mes y 18 meses.

El tiempo medio es de casi 5 meses con un alto desvío estándar de 4.54 meses.

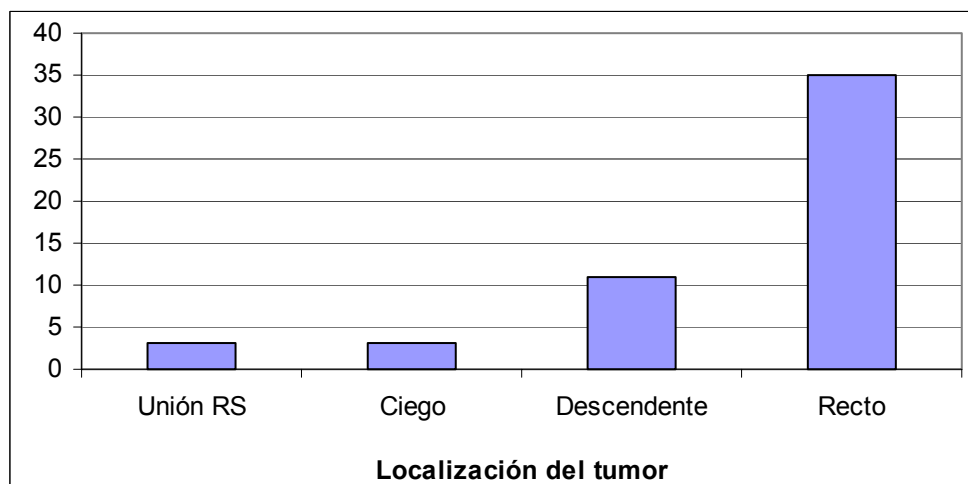
El 50% de los pacientes estuvieron entre medio mes y 3 meses desde el comienzo del síntoma hasta el diagnóstico.

Gráfico 3: *Distribución del número de pacientes clasificados según el motivo de la consulta*



Se observa que los motivos de consulta más frecuentes son la Proctorragia y el Cambio HI. El dolor abdominal y la anemia presentaron bajas frecuencias en esta conjunto de pacientes estudiados.

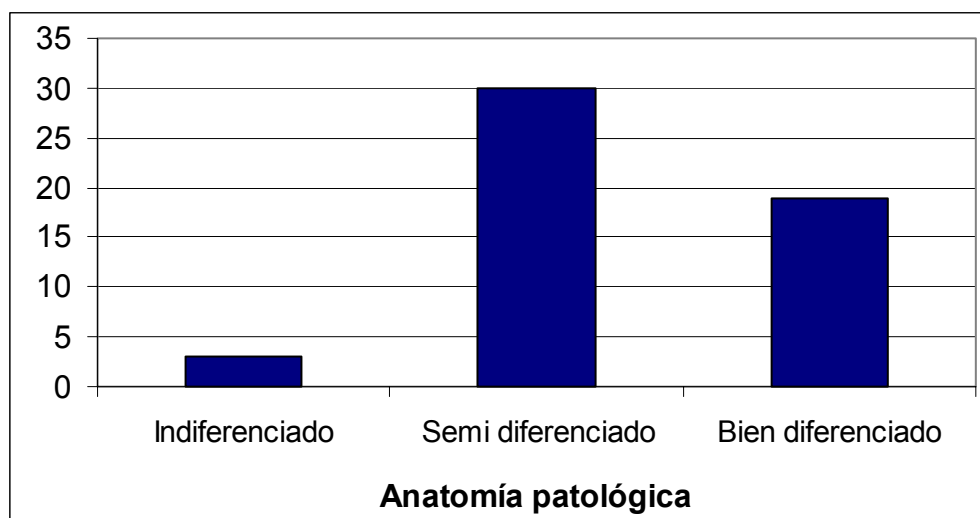
Gráfico 4: *Distribución del número de pacientes clasificados según la localización del tumor*



La mayoría de los pacientes estudiados presentan el tumor localizado en el recto. Una menor frecuencia de pacientes lo presenta en el descendente.

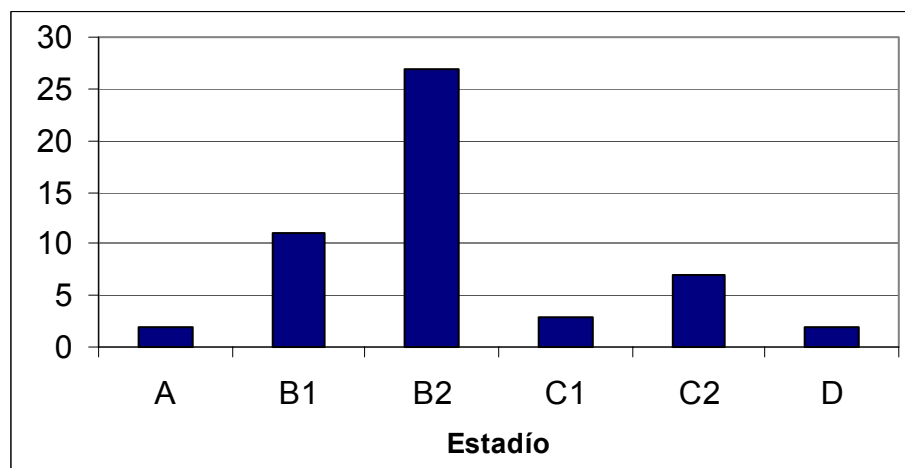
Se observan frecuencias muy bajas para las siguientes localizaciones: Ciego y Unión recto sigmoidea (RS).

Gráfico 5: Distribución del número de pacientes clasificados según la anatomía Patológica



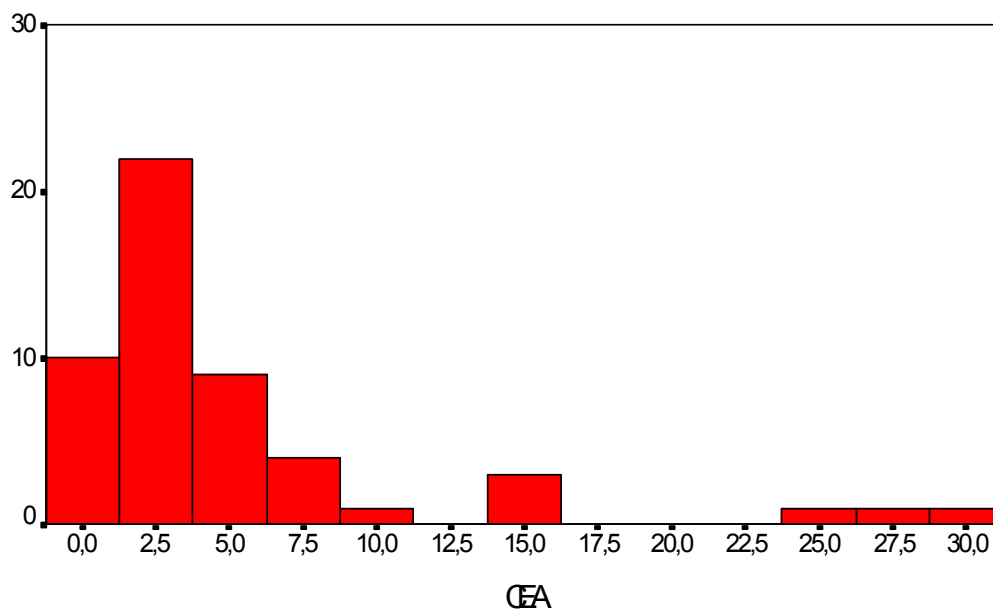
La mayoría de los pacientes presentan un tumor semi-diferenciado y en menor frecuencia se observan pacientes con tumor bien diferenciado. Se observa una muy baja frecuencia de pacientes con tumores indiferenciados.

Gráfico 6: Distribución del número de pacientes clasificados según el estadio



La mayoría de los pacientes estudiados presentaron estadio B2. Se observa una menor frecuencia de pacientes para el estadio B1. Los demás estadios presentaron frecuencias muy bajas

Gráfico 7: Distribución del CEA pre-operatorio (en niveles plasmáticos)(ng/ml)



A partir de este gráfico se observa que la distribución del CEA es asimétrica por derecha, observándose una alta frecuencia de pacientes con niveles plasmáticos pre-operatorio entre 1.25 ng/ml y 3.75 ng/ml.

Tabla 3: Medidas resumen del nivel plasmático preoperatorio del CEA (en ng/ml)

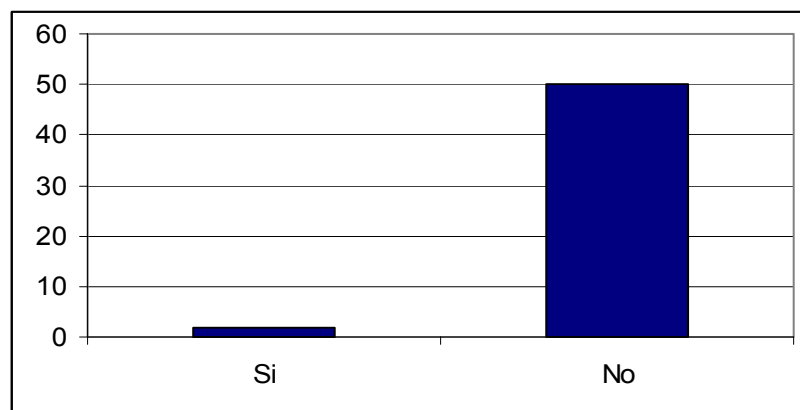
Nivel plasmático del CEA (ng/ml)				
Media	Mediana	Desvío estándar	Mínimo	Máximo
5.15	3.2	6.39	0.5	29

El nivel plasmático del CEA se encuentra entre 0.5 ng/ml y 29 ng/ml.

El nivel medio es de 5.15 ng/ml con un altísimo desvío estándar de 6.39 ng/ml.

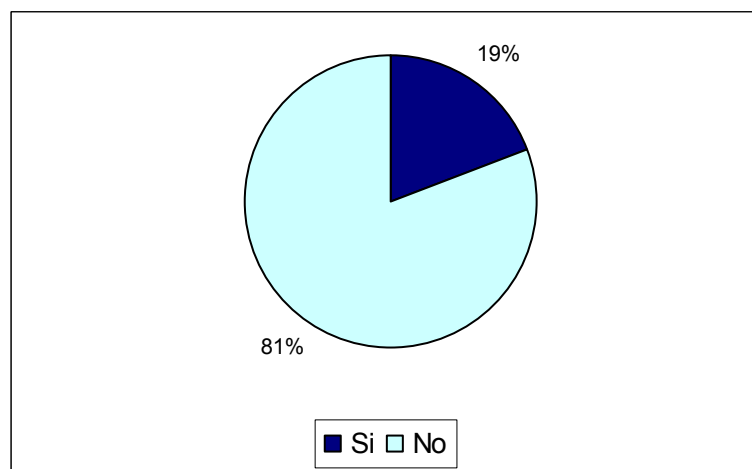
El 50% de los pacientes estudiados presentaron niveles de CEA entre los 0.5ng/ml y 3.2 ng/ml.

Gráfico 8: Distribución del número de pacientes clasificados según la existencia de tumor sincrónico o no



La gran mayoría de los pacientes no presenta tumor sincrónico, mientras que sólo 2 pacientes lo presentaron.

Gráfico 9: Distribución del número de pacientes clasificados según si presentaron o no metástasis



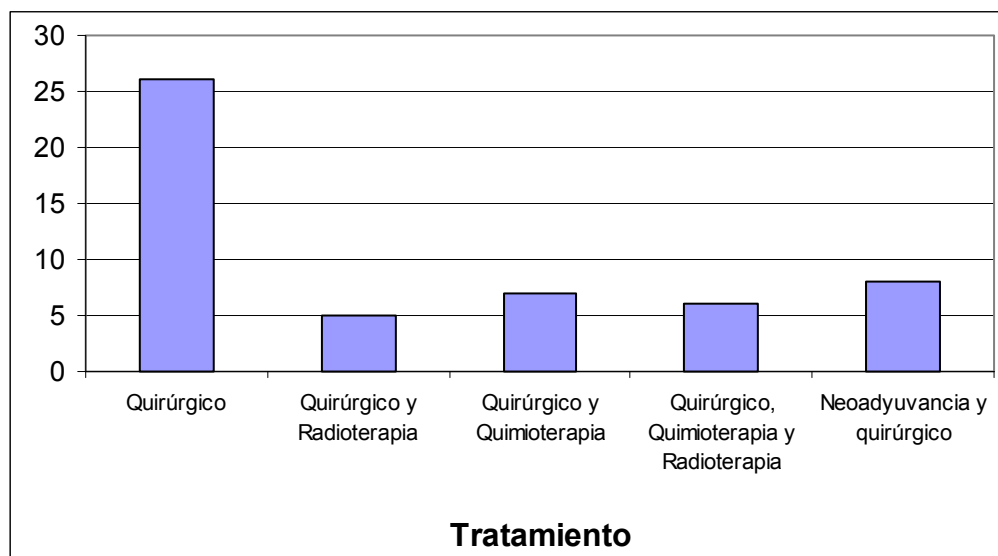
La mayoría (81%) de los pacientes estudiados no presentaron metástasis del tumor.

Tabla 4: Distribución del número de pacientes que presentaron metástasis clasificados según su localización

Localización	n
Hígado	6
Hígado - Vejiga	1
Ósea	1
Perianal - Vejiga	1
Vagina	1
Total	10

Para los pacientes que presentaron metástasis se observa que la mayoría la presentó en el hígado.

Gráfico 10: Distribución del número de pacientes clasificados según el tratamiento realizado



Se observa que la mayoría de los pacientes presentan tratamiento quirúrgico, mientras que para los demás tratamientos se observan frecuencias muy similares.

Tabla 5: Comparación del tiempo medio transcurrido desde el comienzo del síntoma hasta el diagnóstico para los distintos estadios.

Estadio	Tiempo transcurrido (en meses)				
	Media	Mediana	Desvío estándar	Mínimo	Máximo
A	4,25	4,25	3,89	1,5	7
B1	4,64	3	3,98	1	12
B2	5,79	3	5,14	0,5	18
C1	5,33	2	3,22	1	7
C2	2,71	2	2,51	0,5	8
D	6,25	6,25	8,13	0,5	12

Test de Kruskal- Wallis: $H = 2.12$ p-value = 0.83

Por lo tanto, el tiempo medio transcurrido desde el comienzo del síntoma hasta el diagnóstico no difiere de manera significativa entre los distintos estadios.

Tabla 6: Distribución del número de pacientes clasificados según la localización del tumor y el motivo de consulta (para las localizaciones y los motivos más frecuentes)

Motivo de la consulta	Localización del tumor	
	Descendente	Recto
Proctorragia	2	22
Cambio HI	6	9

Test Exacto de Fisher: p-value = 0.037

Por lo tanto, el motivo de la consulta está asociado significativamente a la localización del tumor.

Razón de odds: RO = 7.33 IC 95% [1.23 ; 43.29]

La chance de que el tumor esté localizado en el recto en lugar de descendente es 7.33 veces mayor para los pacientes que consultan por Proctorragia que para los que consultan por Cambios en el Hábito Intestinal.

Tabla 7: Comparación del nivel del CEA medio entre los distintos estadios.

Estadio	Nivel de CEA (ng/ml)				
	Media	Mediana	Desvío estándar	Mínimo	Máximo
A	4	4	4,95	0,5	7,5
B1	4,35	3,1	4,39	0,96	14
B2	4,99	3,2	6,52	0,6	26,4
C1	4,27	4,6	2,22	1,9	6,3
C2	7,9	3	10,52	0,68	29
D	4,6	4,6	4,81	1,2	8

Test de Kruskal- Wallis: $H = 0.756$ p-value = 0.97

Por lo tanto, el nivel medio de CEA no difiere de manera significativa entre los distintos estadios.

Tabla 8: Comparación del nivel del CEA medio entre los pacientes que realizaron metástasis y los que no la realizaron.

Metástasis	Nivel de CEA (ng/ml)				
	Media	Mediana	Desvío estándar	Mínimo	Máximo
Si	7,62	4,45	8,55	1,2	29
No	4,56	3,05	5,75	0,5	26,4

Test de la U de Mann-Whitney: $U = 137$ p-value = 0.089

Por lo tanto, a pesar de que el nivel de CEA fue mayor en los pacientes con metástasis no existe evidencia muestral suficiente como para poder concluir que el nivel medio de CEA difiere entre los pacientes que presentaron metástasis y los que no presentaron.

DISCUSIÓN:

El análisis de los resultados obtenidos con el estudio de esta población, nos brinda informaciones en su gran mayoría, concordantes con la bibliografía nacional e internacional y otras series existentes. Con una concentración importante de pacientes por encima de los 50 años y un promedio de edad de 61,69 años, corroboramos lo antes dicho. (gráfico 1, tabla 1)

Se puede observar un corto tiempo promedio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico, con 4,95 meses, lo que nos indica una población con un cierto nivel de información y preocupación con su estado de salud (gráfico 2, tabla 2). Los motivos más comúnmente observados en esta serie, proctorragia y cambios en el hábito intestinal (gráfico 3), no deben ser minimizados y siempre investigados. A lo anterior se puede agregar que de acuerdo a la localización del tumor, es posible hacerse una relación con el tipo de signo/síntoma presentado, siendo para los tumores de colon descendente una presentación con cambios en el hábito intestinal, que comprenderían: aumento en el número de deposiciones o constipación y cambios de consistencia de la materia fecal. Ya para los tumores rectales, la proctorragia nos muestra un resultado significativo ($p=0,037$; $RO=7,33$) (tabla 6).

El análisis anatomopatológico de estos tumores, nos arroja también resultados concordantes con los estudios ya existentes, demostrando que la mayor parte de ellos son semi o bien diferenciados.

La clasificación utilizada en este estudio para la estadificación fue la de Astler y Coler (Dukes modificada) y nos mostró que en el momento del tratamiento la mayoría de los pacientes presentó un estadio tumoral B2, seguido por estadios B1 y C2, siendo los demás en menor medida (gráfico 6). Esta última variable, tratamos de correlacionarla con el tiempo tomado hasta la primer consulta, lo que no nos brindó un resultado concluyente ($p=0,83$), mostrando, de acuerdo a la tabla 5, variaciones de tiempo que incluso disminuyeran en estadios mas avanzados.

La bibliografía consultada para la realización de este trabajo nos habla de la necesidad de una evaluación preoperatorio del nivel plasmático del CEA. Tal evaluación tiene como objetivo el seguimiento postoperatorio, con un descenso del nivel en cirugías con criterio curativo o con aumento del nivel en el caso de presencia de recidivas o metástasis. También podría ser utilizado como indicativo de mejor o peor pronóstico de acuerdo al nivel encontrado. La serie estudiada mostró un rango bastante amplio en el nivel plasmático de CEA, que fue desde 0,5ng/ml hasta 29ng/ml (gráfico 7, tabla 3), y al comparar estos niveles con el respectivo estadio tumoral, no obtuvimos una relación positiva, resultando valores similares entre los distintos estadios, incluso mostrando valores menores en algunos pacientes con estadios mas avanzados (tabla 7). También la relación del nivel de CEA preoperatorio con la presencia o no de metástasis no pudo ser corroborada en este estudio ya que no obtuvimos una evidencia muestral significativa (tabla 8).

La presencia de tumores sincrónicos está descrita como en hasta un 5% de los casos, nuestra serie obtuvo un resultado de 3,8% corroborando lo anterior.

Las metástasis de este tipo de tumor se dan en mayor número en hígado y en menor número en pulmón y otros órganos. La población analizada confirma la aseveración anterior en lo que se refiere a metástasis hepáticas con 50% de los casos. Las otras ocurrencias de metástasis se dieron en órganos pélvicos (4 casos) y ósea (1 caso). (tabla 4)

CONCLUSIONES:

- 1) el CCR es en nuestro medio el cáncer digestivo mas frecuente. Rosario tiene una de las más altas tasas de incidencia del país, de ahí la importancia de pensar en esta enfermedad, no minimizar los síntomas y estudiar al paciente para descartar la existencia de cáncer.
- 2) la distribución según la edad en nuestra serie muestra que el promedio es de 61,69 años, con un rango que abarca la mayoría de los pacientes entre 44 y 86 años. Esto certifica lo que es dicho internacionalmente, de que hombres y mujeres asintomáticos deben chequearse en salud por encima de los 45 años. Si el chequeo es negativo debe repetirse cada 3 años.
- 3) se muestra el breve intervalo entre la aparición del primer síntoma y el diagnóstico, vemos acá la importancia de concienciar a la población para que concurra a la consulta con la primera aparición de los síntomas, y a los médicos generalistas para que descarten el cáncer.

- 4) la mayoría de los tumores fueron estadios B2 (tumores avanzados). Esto nos habla de la necesidad permanente de hacer docencia a los efectos de lograr diagnósticos más tempranos, los cuales conllevan mejores sobrevivias.

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Lassalle F B. Cancer Colorrectal. En Cirugía de Michans. Editores: Ferraina, Pedro Y Oria, Alejandro. 5 edición; Editora El Ateneo; Buenos Aires, 1999. 843-858.
- 2) Mayer, Robert J. Cancer del Aparato Gastrointestinal. En Principios de Medicina Interna. Editores: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher K J, Wilson J D, Martin J B, Kasper D L, Hanser S L, Longo D L. 14 edición. Macgraw-Hill; Madrid, 1998.648-659.
- 3) Donnelly E J, Solomón M, Bugallo F. Adenoma Velloso de C6lon y Recto. Su Relaci6n con el C6ncer. Revista Argentina de Cirugía. Vol. 81, 2001. 71-76
- 4) Pascalicchio J C, Bertozzi A P, Baracat F F. Cancer no Brasil-Incidencias e Mortalidades no País e no Estado de Sao Paulo. Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia. Número 9. Ano 3. 2000. (WWW.RSBCANCER.COM.BR/RSBC)

- 5) Pardal M, Menezes A M, Di Dio R, Barberio JC. Marcadores Tumoriais-Breve Revisao. Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia. Número 5. Ano 2. 1999. (WWW.RSBCANCER.COM.BR/RSBC)
- 6) Crawford J M. Tumores de Intestino Delgado y Grueso. En: Patología Estructural y Funcional de Robbins. Editores: Cotran RS, Kumar V, Collins T. 6 Edición. Editora Macgraw-Hill. Madrid. 2000. 861-874.
- 7) Schell S R, Zlotecki R A, Mendenhall W M, Marsh R W. Transanal Excision of Locally Advanced Rectal Cancer Downstaged Using Neoadjuvant Chemoterapy. Journal of the American College of Surgeons. Volumen 194. Número 5. Mayo 2002. 584.591.
- 8) Marques L R, La Fibra Dietética Y Cáncer. En: La Fibra Terapéutica. Marques L R. "Edición, Editorial Glosa. Barcelona. 2002. 134-141.
- 9) Facciuto E M, Facciuto M, Ruiz P, Schijvarger R, Ciciliani L, Fein L. Estado Actual de la Estrategia y Tratamiento de las Metástasis Hepáticas del Carcinoma Colorrectal. Revista Argentina de Cirugía. Volumen 78. Marzo-Abril 2000. 81-86.
- 10) Donnelly E J, Dávilla M T, Solomón M, Bugallo F G. La Recidiva Neoplásica y los Factores Pronósticos en el Cáncer colorrectal. Revista Argentina de Cirugía. Volumen 77. Julio-Agosto 1999. 27-34.